Prof. Dr. H. M. Kuswandi, Apt., SU., M. Phil.

GRAFIKA INDAH

# ANTIKANKER

Group Penerbit Dari :
CV. EMPERA
Yogyakarta

TEORI DASAR

TERAPI KANKER

MEKANISME

Versi Pdf Lengkapnya di ipusnas.com

# ANTIKANKER

Prof. Dr. H. M. Kuswandi, Apt., SU., M.Phil.

GRAFIKA INDAH

Versi Pdf Lengkapnya di ipusnas.com

Undang-undang Republik Indonesia Nomor 19 Tahun 2012 tentang Hak Cipta

**Lingkup Hak Cipta**
**Pasal 2 :**

1. Hak Cipta merupakan hak eksklusif bagi pencipta atau pemegang Hak Cipta untuk mengumumkan atau memperbanyak ciptaannya, yang timbul secara otomatis setelah suatu ciptaan dilahirkan tanpa mengurangi pembatasan menurut peraturan perundangundangan yang berlaku.

**Ketentuan Pidana**
**Pasal 72**

1. Barang siapa dengan sengaja atau tanpa hak melakukan perubahan sebagaimana dimaksud dalam pasal 2 ayat (1) atau pasal 49 ayat (1) dan ayat (2) dipidana dengan penjara masingmasing paling singkat 1 (satu) bulan dan/atau denda paling sedikit Rp. 1.000.000,00 (satu juta rupiah), atau pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak Rp. 5.000.000.000,00 (lima milyar rupiah).
2. Barang siapa dengan segaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan,atau menjual kepada umum suatu Ciptaan atau barang hasil pelanggaran Hak Cipta atau Hak Terkait sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dipidanadengan penjara paling lama 5 tahun dan/atau denda paling banyak

Perpustakaan Nasional: Katalog Dalam Terbitan (KDT)
Yogyakarta: Penerbit Grafika Indah, 2017
i - xiv, 1-143 hlm.: 17 x 25 cm

Judul Buku : **ANTIKANKER**
Penyusun : Prof. Dr. H. M. Kuswandi, Apt., SU., M.Phil.
Desain Sampul : Tim Grafika Indah
Layout Isi : Tim Grafika Indah
Penerbit : CV. Grafika Indah
ISBN : 979-820-493-X

ISBN 979820493-X
9 799798 204936 >

GRAFIKA INDAH
Group Penerbit Dari :
CV. EMPERA
Yogyakarta

Versi Pdf Lengkapnya di ipusnas.com

## Kata Pengantar

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT yang menguasai alam ini dan pemilik seluruh ilmu di bumi yang telah memberikan banyak karunia-Nya sehingga salah satu buku penulis dengan judul "Antikanker" dapat terbit. Penyakit kanker saat ini bertanggungjawab untuk sekitar 25% kematian di negara berkembang dan 15% kematian di seluruh dunia. Penyakit ini masih menjadi permasalah kesehatan utama di dunia, dimana dilaporkan 1,45 juta kasus kanker baru setiap tahunnya. Kemoterapi dengan antitumor sampai saat ini masih terus dikembangkan dan informasi terbaru terkait penyakit ini selalu bertambah tiap tahunnya. Namun demikian, masih diperlukan suatu ringkasan informasi yang komprehensif untuk menjembatani pembaca dengan literatur primer yang tersedia.

Buku ini diharapkan dapat membantu mahasiswa kesehatan dalam memahami lebih dalam tentang penyakit kanker dan beberapa golongan senyawa antikanker. Dengan memahami penyakit kanker, faktor risiko, penyebab, terapi yang tepat, dan mekanisme aksi senyawa antikanker diharapkan dapat menambah informasi dan pengetahuan bagi mahasiswa kesehatan pada khususnya dan masyarakat pada umumnya. Penulis berharap dengan banyaknya referensi dan literatur primer yang terdapat di buku ini, membuat buku ini juga dapat digunakan sebagai sumber referensi bagi peneliti maupun praktisi kesehatan.

Buku ini tediri dari empat bab yang akan membantu pembaca untuk mendalami penyakit kanker mulai dari definisi sampai dengan penjelasan berbagai senyawa antikanker beserta mekanismenya. Pada bab pertama, pembaca diberikan penjelasan dasar terkait definisi, faktor risiko, pencegahan, penanganan serta penatalaksanaan kanker. Pada bab kedua, akan dijelaskan proses-proses molekuler terkait mekanisme terbentuknya kanker diantaranya teori karsinogenesis, kelainan siklus sel, mutasi gen p53,



Versi Pdf Lengkapnya di ipusnas.com

dan metastasis sel kanker. Selanjutnya pada bab ketiga, penulis akan mengajak pembaca untuk mempelajari lebih dalam berbagai senyawa antikanker yang digolongkan berdasarkan mekanisme aksinya, yakni sebagai antimetabolit, alkilator DNA, antitumor basis platinum, inhibitor topoisomerase, agen antimikrotubul, antibiotik antitumor, imunomodulasi, dan beberapa senyawa alternatif lainnya. Pada bab terakhir, penulis akan menyajikan topik terkait terapi hormon untuk penanganan kanker khususnya kanker payudara.

Penulis berterima kasih kepada semua pihak yang telah membantu penyelesaian buku ini. Penulis masih menyadari banyak kekurangan dalam penyusunan buku ini, oleh karena itu saran dari teman sejawat maupun mahasiswa sangat diharapkan untuk perbaikkan buku ini.

Terima kasih.

Yogyakarta, 2017
Penulis,
Kuswandi



Versi Pdf Lengkapnya di ipusnas.com

**Halaman Persembahan**

*Untuk yang saya cintai*

*Istriku Susi, anak-anakku Mita, Arman dan Adi*

*Cucu-cucuku: Jasmine, Liliana, Kynaan, Ryu, Satria dan Gari*

Agar setiap ilmu bisa menjadi penerang jalan

dan sumber kebaikan…



Versi Pdf Lengkapnya di ipusnas.com

# DAFTAR ISI





Versi Pdf Lengkapnya di ipusnas.com

Versi Pdf Lengkapnya di ipusnas.com

Versi Pdf Lengkapnya di ipusnas.com

Versi Pdf Lengkapnya di ipusnas.com

## DAFTAR TABEL





Versi Pdf Lengkapnya di ipusnas.com

# DAFTAR GAMBAR





Versi Pdf Lengkapnya di ipusnas.com

Versi Pdf Lengkapnya di ipusnas.com

Versi Pdf Lengkapnya di ipusnas.com

# BAB I. PENDAHULUAN

## A. Penyakit Kanker

### 1. Insidensi Kanker

Kanker masih menjadi salah satu masalah kesehatan dunia pada beberapa dekade terakhir. Penyebab terbesar kematian akibat kanker setiap tahunnya antara lain disebabkan oleh kanker paru, hati, perut, kolorektal, dan kanker payudara. Pada tahun 2012, kanker tercatat menjadi penyebab kematian sekitar 8,2 juta orang. Berdasarkan data yang dirilis *GLOBOCAN*, *International Agency for Research on Cancer (IARC)* diketahui bahwa pada tahun 2012 terdapat 14.067.894 kasus baru kanker dan 8.201.575 kematian akibat kanker di seluruh dunia serta 32,6 juta orang dilaporkan hidup dengan menderita penyakit kanker (dalam 5 tahun didiagnosa) di seluruh dunia dan 48% (15,6 juta) kasus kanker umumnya terjadi di negara berkembang.[1]

Indonesia merupakan negara berkembang dengan jumlah penderita kanker yang cukup besar. Berdasarkan wawancara Riskesdas tahun 2013 didapatkan prevalensi penderita kanker pada penduduk semua umur di Indonesia sebesar 1,4%, dengan prevalensi kanker tertinggi berada pada Provinsi DI Yogyakarta, yaitu sebesar 4,1%.[2] Tingginya prevalensi kanker di Indonesia perlu dicermati dengan tindakan pencegahan dan deteksi dini yang telah dilakukan oleh penyedia layanan kesehatan. Fakta tersebut menunjukkan bahwa kanker masih menjadi masalah serius di Indonesia.



Versi Pdf Lengkapnya di ipusnas.com

## 2. Definisi Penyakit Kanker

Neoplasma merupakan massa jaringan yang abnormal, tumbuh berlebihan, tidak terkoordinasi dengan jaringan normal dan tumbuh terus meskipun stimulus yang menimbulkannya telah hilang.[3] Dasar pertumbuhan neoplasma adalah hilangnya kontrol pertumbuhan normal. Neoplasma bersifat parasit, autonomik dan klonal (seluruh populasi sel dalam tumor berasal dari sel tunggal yang telah mengalami perubahan genetik). Neoplasma mempunyai dua komponen dasar yaitu parenkim dan stroma. Parenkim merupakan sel yang bersifat neoplastik dan proliferatif, yang menentukan perilaku biologis tumor. Stroma merupakan jaringan pendukung parenkim, tidak bersifat neoplastik, terdiri dari jaringan ikat dan pembuluh darah.

Berdasarkan perilaku biologiknya neoplasma dibagi menjadi dua, yaitu neoplasma jinak dan ganas. Neoplasma jinak berarti selnya tumbuh lambat, berkapsul, tidak infiltratif, dan tidak ada kerusakan jaringan sekitar karena sel tidak mengalami metastasis. Umumnya neoplasma jinak dapat disembuhkan. Sementara neoplasma ganas, selnya tumbuh cepat, infiltratif, dan terjadi kerusakan jaringan sekitar karena sel mengalami metastasis. Neoplasma ganas sering menimbulkan kematian. Ilmu yang mempelajari neoplasma disebut *oncologi*.

Dalam dunia medis neoplasma sering disebut sebagai tumor. Tumor merupakan istilah umum yang menunjukkan massa dari pertumbuhan jaringan tidak normal (jinak atau ganas). Kanker merupakan terminologi umum untuk semua jenis tumor ganas. Kanker diambil dari kata Yunani "karkinos" yang berarti kepiting. Kanker merupakan pertumbuhan sel yang tidak



Versi Pdf Lengkapnya di ipusnas.com

terkendali. Gejala umum terjadinya kanker antara lain nyeri yang sangat hebat, penurunana berat badan dan massa otot, serta kondisi kurang energi protein (KEP) atau yang dikenal dengan *cahexia*. Sementara itu, gejala khusus yang sering dialami penderita diantaranya perdarahan abnormal, benjolan, suara parau, dan perubahan kutil.

Kanker merupakan penyakit yang ditandai dengan tiga karakteristik utama yaitu pertumbuhan sel yang tidak terkontrol, sel-sel tersebut mampu mengancam jiwa, dan tidak berfungsi secara fisiologis. Definisi secara klinis, kanker merupakan penyakit yang dikarakterisasi oleh pertumbuhan sel yang tidak terkontrol yang mengarah ke invasi di jaringan sekitarnya dan menyebar (metastasis) ke bagian tubuh yang lain.[4]

Sel kanker dapat menjadi sel mutagenik karena adanya mutasi genetik pada sel germinal maupun pada sel somatik. Hal tersebut terjadi karena berbagai faktor, baik faktor keturunan maupun faktor lingkungan.[5] Kanker sering kali juga disebut penyakit genetik karena disebabkan oleh mutasi, amplifikasi, delesi maupun ekspresi abnormal gen-gen yang berperan penting pada proses regulasi sel. Abnormalitas genetik yang menginduksi terjadinya kanker ini bisa merupakan suatu pewarisan genetik maupun akibat perubahan sel-sel somatik setelah terpajan zat-zat karsinogenik. [6]

Penambahan bahan genetika baru seperti DNA virus kedalam gen manusia dapat menjadi salah satu penyebab infeksi. Infeksi virus ini dapat menyebabkan ekspresi gen berubah (epigenik) yang dapat mengacaukan pembelahan sel. Namun dalam banyak kasus, infeksi virus saja tidak cukup untuk menyebab timbulnya



Versi Pdf Lengkapnya di ipusnas.com

kanker. Sel normal terinfeksi terus-menerus serta adanya faktor pendukung lain misalnya karsinogen di lingkungan sekitar akan mendukung terbentuknya kanker pada beberapa individu.

Sel kanker terbentuk melalui tahapan proses yang panjang. Harus ada beberapa mutasi genetik yang terakumulasi sebelum sel tersebut kehilangan fungsi kontrol terhadap regulasi daur sel maupun fungsi homeostatis sel. Kegagalan ini dapat menyebabkan sel berproliferasi secara abnormal. Sel-sel tersebut akan berproliferasi terus-menerus sehingga dapat menimbulkan pertumbuhan jaringan yang abnormal dan bahkan dapat mengalami metastasis ke bagian tubuh yang lain. Metastasis merupakan pertumbuhan sekunder yang berasal dari tumor primer yang tumbuh ditempat lain dari tubuh. Selanjutnya hal ini akan menyebabkan serangkaian perubahan metabolisme sel yang pada akhirnya akan mengganggu fungsi-fungsi fisiologis tubuh.[7]

Penyebutan nama tumor dapat dapat didasarkan pada beberapa hal, diantaranya:

a. Sesuai nama peneliti yang mengenalkan tumor.

   Contohnya : tumor tulang Ewing, penyakit Paget, dan penyakit Hodgkin.

b. Sesuai jaringan yang diserang.

   Contohnya : tumor papiler, tumor sistik, dan tumor folikuler.

c. Dengan akhiran –oma.

   Tumor jinak pada jaringan serat (fibroma), tulang rawan (kondroma), jaringan kelenjar (adenoma), kecualian limfoma merupakan tumor jaringan limfe yang dapat jinak atau ganas.



Versi Pdf Lengkapnya di ipusnas.com

d. Sesuai dengan embrio asalnya.

Tiga lapisan embrio yakni ektodermal, mesodermal dan endodermal. Sel mesodermal membentuk tulang, otot dan tulang rawan. Sel ektodermal membentuk kulit, bagian ujung-ujung tubuh, dan jaringan syaraf. Sel endodermal membentuk sistem usus halus dan organ-organ yang bersangkutan. Kanker pada jaringan mesodermal disebut sarkoma. Kanker yang muncul pada jaringan endodermal dan ektodermal disebut karsinoma. Kanker ganas yang merupakan gabungan antara sarkoma + karsinoma disebut karsinosarkoma (berasal dari 2 lapis embrio). Tumor yang berasal dari 3 lapis embrio disebut teratoma. Adenokarsinoma dapat terjadi di perut, pankreas, maupun dada. Adeno sendiri berarti kelenjar. Kondrosarkoma tulang rawan, fibrosarkoma jaringan berserat, sarkoma osteogenik yang berasal dari tulang.

e. Blastoma

Jenis tumor tertentu yang bentuk awalnya mirip struktur embrio, misalnya neuroblastoma jaringan syaraf dan mioblastoma jaringan otot.

f. Kanker darah

peningkatan leukosit yang abnormal disebut leukemia. Orang normal jumlah leukosit $7500/mm^3$, sedang pada leukemia meningkat sampai $10^5$-$10^6/mm^3$. Polisitemia merupakan peningkatan eritrosit dan volume darah secara keseluruhan, lambat berkembang.



Versi Pdf Lengkapnya di ipusnas.com

## 3. Karakteristik Sel Kanker

Menurut Hanahan dan Weinberg (2000), sel kanker memiliki karakteristik sebagai berikut: [8]

a. Sel kanker mampu mencukupi kebutuhan sinyal pertumbuhannya sendiri.

   Sinyal pertumbuhan diperlukan agar sel dapat terus membelah. Berbeda dari sel normal, sel kanker dapat terus tumbuh dan memelah dengan kecepatan yang lebih tinggi dibandingkan sel normal.

b. Sel kanker tidak sensitif terhadap sinyal anti pertumbuhan.

   Sel kanker tidak merespon adanya sinyal yang dapat menghentikan terjadinya pertumbuhan dan pembelahan sel. Dengan demikian, sel kanker dapat terus membelah tidak terkontrol.

c. Sel kanker mampu menghindar dari mekanisme apoptosis. Apoptosis merupakan program bunuh diri sel ketika sel tersebut mengalami kerusakan, baik struktural maupun fungsional, yang tidak dapat ditolerir lagi. Namun sel kanker dapat menghindar dari kematian dengan mengeblok jalur terjadinya apoptosis di dalam sel.

d. Sel kanker memiliki potensi tak terbatas untuk mengadakan replikasi.

e. Sel kanker mampu menginduksi angiogenesis untuk mencukupi kebutuhannya akan oksigen dan nutrisi.

   Pada tahap perkembangan tumor yang hiperproliferatif, sel-sel tumor akan mengekspresikan protein proangiogenik sehingga akan terbentuk cabang baru pada pembuluh darah yang



Versi Pdf Lengkapnya di ipusnas.com

menuju sel kanker yang kemudian akan mensuplai kebutuhan nutrisi dan oksigen dari sel kanker.

f. Sel kanker mampu menginvasi jaringan di sekitarnya dan membentuk anak sebar.

Jumlah kematian sel

Log jumlah sel

Jaringan kanker

(a)

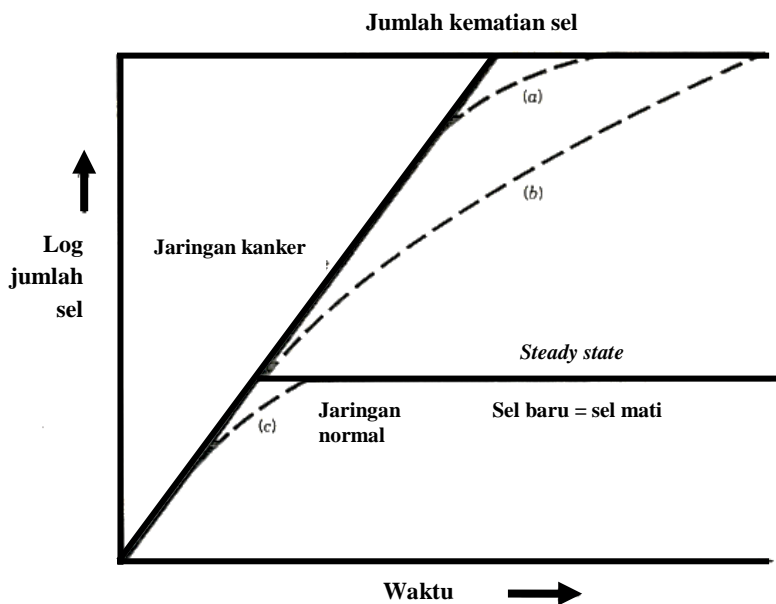
(b)

Steady state

(c)

Jaringan normal

Sel baru = sel mati

Waktu

**Gambar 1. Perbandingan antara Pertumbuhan Sel Normal dan Sel Kanker.**[9]

Ada 5 karakter utama dari tumor ganas yaitu pertumbuhannya otonom, insensitif pada mekanisme kontrol normal yang membatasi pertumbuhan dan pembelahan sel, menginvasi pembuluh darah kapiler atau kelenjar getah bening di sekitarnya, cenderung bermetastasis secara cepat ke bagian tubuh lain, dan kurang terdiferensiasi secara morfologi seluler. Pada grafik gambar 1 dapat diamati perbedaan pertumbuhan antara sel normal dan sel kanker: (a) *expanding*, (b) *renewing*, dan (c) *static*. Pada pertumbuhan sel yang normal, pembelahan sel dikontrol oleh *unknown feedback mechanism*, yang kemungkinan merupakan



Versi Pdf Lengkapnya di ipusnas.com

hasil suatu peristiwa kontak ketika sel-sel tumbuh penuh sesak. Pada pertumbuhan sel kanker, sel tidak lagi berhenti membelah ketika mencapai massa kritis dan pertumbuhan yang tidak terkontrol akan menyebabkan kematian bagi penderitanya.[10]

**4. Identifikasi dan Diagnosa Penyakit Kanker**

Sel normal akan tumbuh sampai terbentuk lapisan setebal satu sel, merata menutupi cawan dan berhenti. Sementara sel kanker tumbuh sampai menumpuk, berkembang bebas dan terus membelah. Sel normal melekat dan tersebar pada permukaan cawan biakan agar dapat tumbuh, sebaliknya sel kanker tidak mengenal sel sekitarnya dan melekat pada permukaannya. Sel kanker mengandung relatif sedikit protein LETS (*large external transformation-sensitive protein*) atau tidak sama sekali. Sel kanker memproduksi enzim pemecah protein  protease, berakibat berkurangnya LETS.

Apabila sudah terdapat gejala umum, kanker dapat dipastikan dengan foto sinar-X, *echografi*, serta penyelidikan mikroskopis dari jaringan bersangkutan. Indikator tumor yang bisa digunakan antara lain PSA (*Prostat spesific antigen*) pada kanker prostat, *alfa-fetoptotein* pada kanker hati, beta-HCG pada kanker testis, *carcino embrionic antigen* dan CA 125 (*carcino antigen*), dan LETS protein (*large external transformation-sensitive protein*) karena sel kanker memproduksi protease.



Versi Pdf Lengkapnya di ipusnas.com

## B. Faktor Risiko Kanker

Penyelidikan selama 20 tahun terakhir menyimpulkan bahwa 60-90% penyakit kanker berhubungan dengan lingkungan, sehingga secara teoritis penyakit kanker dapat dicegah. Lingkungan di sini berarti segala hal yang berinteraksi dengan manusia yaitu bahan-bahan yang dimakan, diminum, diisap dan dihirup, juga radiasi, obat-obatan serta aspek-aspek kelakuan seksual. Dari penyelidikan epidemiologis dan laboratoris didapatkan bahwa diet (misalnya banyak lemak, kurang serat dalam makanan) mempunyai peranan sebesar 35-50% untuk timbulnya kanker pada saluran pencernaan, payudara, endometrium dan ovarium.[11]

Bahan yang diminum, diisap dan dihirup (misalnya alkohol, tembakau, debu asbes) berperanan (22-30%) untuk timbulnya kanker pada paru, orofarings dan esofagus. Demikian pula radiasi, faktor genetik dan lain substansi yang belum diketahui. Faktor psikogenik berperanan untuk timbulnya kanker karena mempunyai hubungan dengan imunitas tubuh. Tingginya kasus baru kanker dan angka kematian akibat kanker yang tercatat mencapai angka 40%, berkaitan erat dengan faktor risiko kanker yang seharusnya dapat dicegah. Buletin Jendela Data dan Informasi Kesehatan Edisi Semester I yang diterbitkan oleh Kementerian Kesehatan RI pada tahun 2015 menjelaskan beberapa faktor risiko kanker yang terdiri dari faktor risiko perilaku dan pola makan, di antaranya adalah: [12]

1. Indeks massa tubuh tinggi;
2. Kurang konsumsi buah dan sayur;
3. Kurang aktivitas fisik;
4. Penggunaan rokok;
5. Konsumsi alkohol berlebihan;



Versi Pdf Lengkapnya di ipusnas.com

Faktor risiko kanker lainnya, adalah akibat paparan:

1. Karsinogen fisik

   Karsinogen fisik antara lain *ultraviolet (UV)* dan radiasi ion;

2. Karsinogen kimiawi

   Karsinogen kimia dibedakan menjadi beberapa golongan, yaitu:

   a. Karsinogen organik

      - Hidrokarbon aromatik polisiklik contohnya *benzo(a)pyrene*
      - N-Nitrosamin contohnya Nikotin-derifat nitrosamin keton (NNK)
      - Amina aromatik contohnya 4-aminobiphenyl
      - Heterosiklik amina aromatik contohnya PhIP
      - Alkil halida contohnya Vinil halida, Siklofosfamid
      - Nitro aromatik and heterosiklik contohnya 2-nitrofluorene, nitrofuran
      - Pewarna Azo and senyawa diazo contohnya 3-methyl-4-aminoazobenzen
      - Alkilator contohnya bis (kloro-metil) eter, β-propiolakton
      - Mycotoxins contohnya aflatoksin B1 dari *Aspergillus flavus*

   b. Karsinogen anorganik

      Contohnya kromium, nikel, berilium, dan kadmium.

   c. Karsinogen dalam bentuk serat atau film

      Contohnya asbes.

   d. Hormon

      Contohnya Diethylstilbestrol (DES)



Versi Pdf Lengkapnya di ipusnas.com